

**KLINIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER ANORCHIE**

Günther Kohlbacher

1975

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

KLINIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

DER ANORCHIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Günther Kohlbacher

aus

Otzberg-Hering

Jahr

1975



Berichterstatter: Prof. Dr. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1975

In Dankbarkeit

meinen Eltern

gewidmet

I N H A L T

	Seite
Einleitung	1
I. Definition	2
II. Klinisches Erscheinungsbild	2
III. Pathogenese	6
IV. Diagnostik	10
A. Genetische Untersuchungen	10
B. Differentialdiagnose echter Kryptorchismus - Anarchie	11
C. HCG-Test	
1. Grundsätzliches	12
2. Durchführung	
3. modifizierte Tests	
D. Durchgeführte HCG-Tests mit Bestimmung des Plasmatestost.	16
E. Diagnostische Aussagekraft der chirurgischen Revisoin und der HCG-Tests	23



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0015

	Seite
F. Klinische Routinemaßnahmen	27
G. Erstes Auftreten erhöhter kör- pereigener Gonadotropine	29
H. Diagnostik während der Therapie	32
J. Zusammenfassendes Schema der Diagnostik	34
 V. Therapie	 35
A. Psychische Führung des Patient.	35
B. Medikamentöse Substitution	37
1. Beginn	37
2. Pharmaka	38
3. Dosierung	39
C. Längsschnittuntersuchung des Plasmatestosteronspiegels eines Patienten während der Therapie	41
 VI. Klinischer Verlauf	 42
A. Kindheit	42
B. Pubertät	44
C. Adoleszenz	46
D. Längen- und Gewichtsentw.	47
E. Klinischer Verlauf aufgezeigt an einem Patienten	51 - 52

	Seite
VII. Zusammenstellung der ausgewerteten Krankengeschichten	53
VIII. Prognose	56
A. Fertilität	56
B. Kohabitation und Libido	56
C. Lebenserwartung	56
D. Psychosexuelle Abnormität	57
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	
Lebenslauf	

Einleitung

In früheren Jahren ist es nicht mit ausreichender Sicherheit gelungen, die Differentialdiagnose des Kryptorchismus vor der Pubertät zu stellen.

Bei hypogonadalen Patienten verhielt man sich abwartend, da man nicht so recht wußte, ob sich nicht doch noch eine spontane Pubertät einstellen würde.

Bei ca. der Hälfte der Kryptorchismuspatienten wurden chirurgisch keine regelrecht gestalteten und ausgebildeten Hoden gefunden.

Die Substitutionstherapie des Hypogonadismus und der Eunuchen ist schon länger bekannt. Jedoch wurde sie in früheren Jahren meist zu spät und unterdosiert begonnen. Wie oben schon erwähnt, wurde eine abwartende Haltung eingenommen.

Dieser Arbeit liegen 26 Krankengeschichten von Anorchiepatienten zugrunde. 13 Patienten sind substituiert, davon sind drei aus pädiatrischer Betreuung entlassen. 13 Patienten stehen noch in der Vorpubertät.

I. Definition

Unter Anorchie versteht man das Fehlen von beiden Hoden. Weder klinisch, chirurgisch noch biochemisch sind Hoden nachzuweisen.

Penis und Scrotum sind normal ausgebildet. Das Karyogramm zeigt ein normal männliches Chromosomenbild mit 44 Autosomen je einem X und einem Y-Chromosom (46XY)

II. Klinisches Erscheinungsbild

Da die Hoden mit dem Leydigzell-System eine endokrine Drüse beherbergen, ist es verständlich, daß dieses Krankheitsbild nicht alleine auf die primären Geschlechtsmerkmale beschränkt bleibt, sondern all die Symptome bietet, die ein Androgenmangel nach sich zieht.

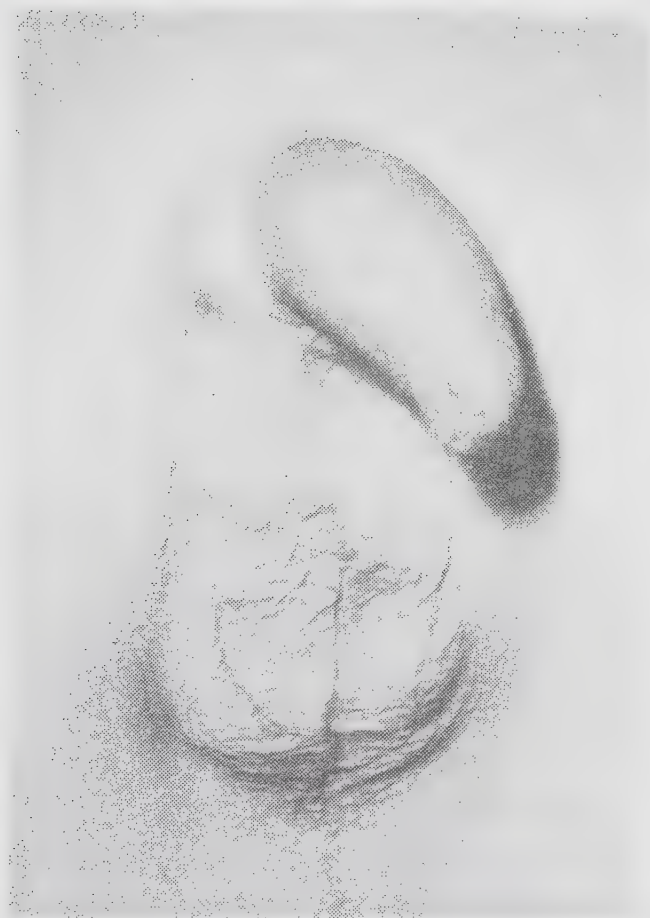
Die Phase vom Säuglingsalter bis zum Beginn der Pubertät wird gekennzeichnet durch rein äußerliche Merkmale, nämlich dem Fehlen der Hoden im Scrotum.

Bei gesunden, normal ausgebildeten Knaben ist während der Zeit die endokrine Funktion des Leydigzell-Systems auf ein Minimum reduziert, so daß klinisch keine effektiven Wirkungen auf den Organismus zu beobachten sind.

Somit unterscheidet sich der Anorchiepatient in seiner Kindheit im Habitus nicht von einem gleichaltrigen gesunden Knaben. Das Skelettalter liegt im Normbereich.

Von seiten der Hypophyse sind keine pathologischen Veränderungen im praepubertären Alter zu erkennen. Wie tierexperimentell schon nachgewiesen, kann man annehmen, daß sich bei den Anorchiepatienten die ersten endokrinologischen Abweichungen im Alter der Pubertät einstellen. Die intakte Hypophyse versucht das fehlende Leydigzell-System zu stimulieren. Es kommt zur vermehrten Ausschüttung von hypophysären Gonadotropinen. Da jedoch keine **andro**genproduzierenden Zellen vorhanden sind, kann der Rückkopplungsmechanismus (feed back) des "Reglerkreises" nicht funktionieren. Das fehlende Androgen kann keine hemmende Wirkung auf die hypothalamischen Zentren ausüben. Der Hypothalamus produziert vermehrt Releasing Factor, der den Hypophysenvorderlappen zur Gonadotropininkretion stimuliert.

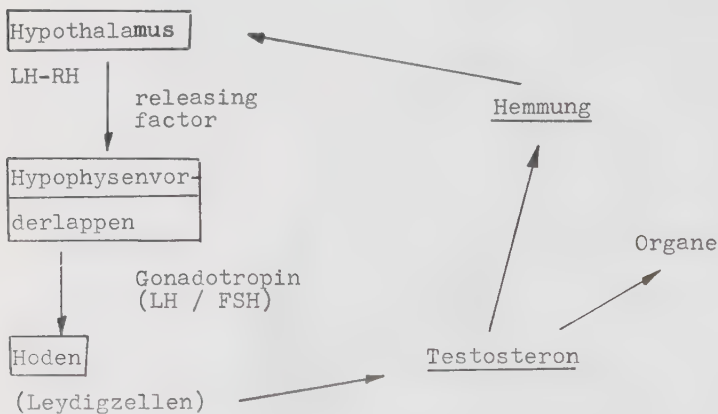
Mit diesem Zeitpunkt stellt sich ein hypergonadotroper Hypogonadismus ein.



Genitale eines 10-jährigen Anorchiepatienten

- leeres Scrotum -

Normaler Mechanismus der negativen Rückkopplung
(feed back)



Im Alter der zu erwartenden Pubertät beginnen sich die eunuchoiden Merkmale der Anorchiepatienten zu entwickeln. Die gesamte Symptomatik kann auf die fehlende Wirkung der Androgene, vor allem des Testosterons, auf die Erfolgsorgane, beziehungsweise deren Funktionen, zurückgeführt werden.

Die Entwicklung von Prostata und Samenblasen bleibt aus.

Es kann sich kein männlicher Behaarungstyp entwickeln. Der Penis behält seine kindlich praepubertäre Größe. Der Stimmbruch tritt nicht ein.

Da die eiweißanabole Wirkung des Testosterons im Intermediärstoffwechsel ausbleibt, wird die Knochenreifung und Knochenstruktur beeinflusst.

Röntgenologisch kann man nachweisen, daß das Skelettalter gegenüber dem Lebensalter zurückbleibt. Die männliche Muskelentwicklung bleibt aus. Die Epiphysenfugen schließen sich nicht, so daß das Längenwachstum weiter fortschreitet. Hieraus resultiert der eunuchoider Hochwuchs.

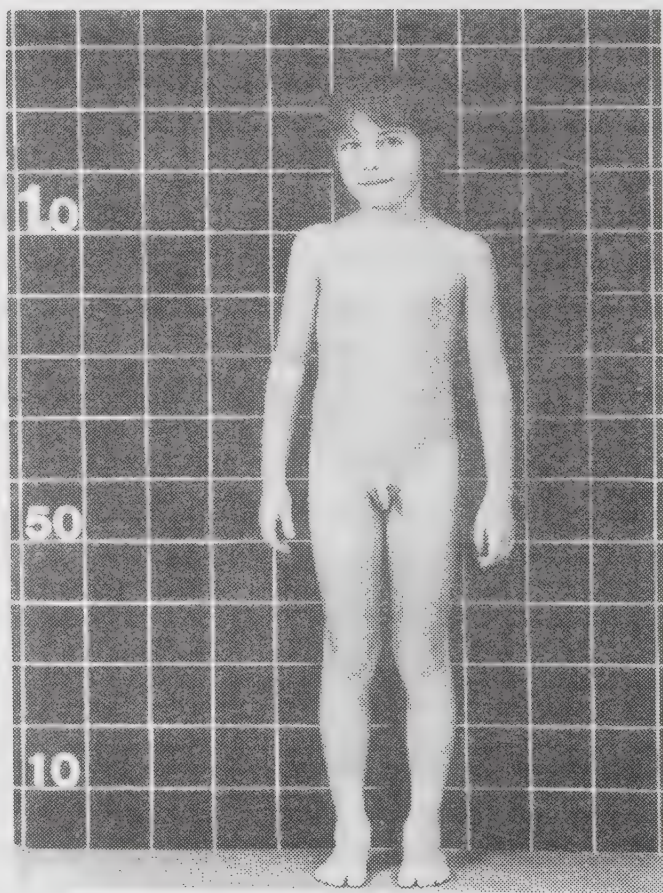
Fertilität, Libido und Potenz sind nicht vorhanden.

Eines der schwierigsten Probleme dürfte der psychische Zustand der Patienten sein.

Die eunuchoiden Merkmale entfalten sich besonders stark, da der Zustand der Anarchie schon seit der Geburt besteht.

Durch das Fehlen der eiweißanabolen Wirkung des Testosterons muß damit gerechnet werden, daß sich verfrüht eine Osteoporose bei dem Patienten entwickelt. Die fördernde Eigenschaft von Testosteron auf die Durchblutung und auf das Pigmentbildungsvermögen der Haut bleibt aus.

Bild 2



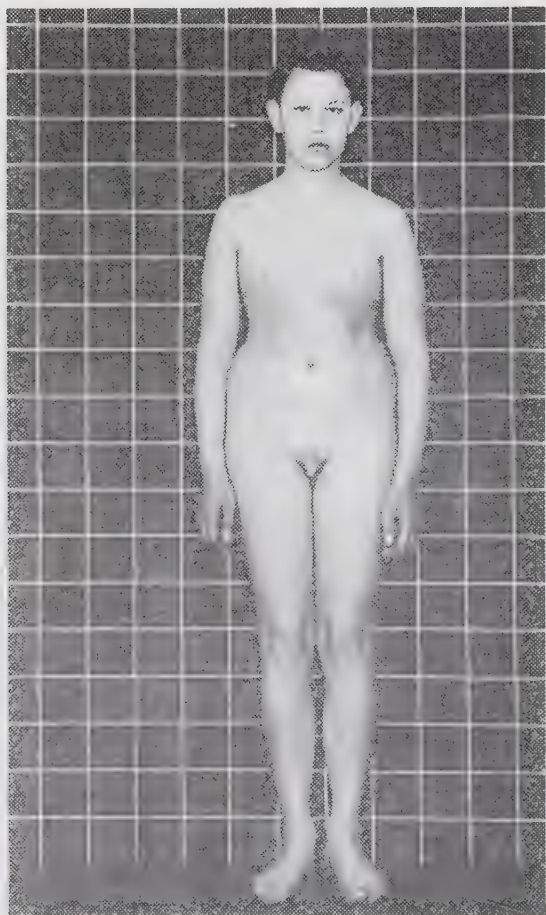
Anorchiepatient, 7 $\frac{1}{4}$ Jahre. Normaler kindlicher
Penis, normaler Habitus. Größe und Gewicht alterge-
mäß. Knochenalter entspricht dem Lebensalter

Bild 3



Anorchiepatient, 4;3 Jahre. Außer einer Mikro-
genitosomie normaler Habitus. Größe und Gewicht
altersgemäß. Knochenalter entspricht dem Lebensalter.

Bild 4



Anorchiepatient, 16 Jahre, noch ohne Therapie.
Eunuchoide Merkmale: Hochwuchs, überlange Extremitäten,
infantiles Genitale, Adipositas mit typischen Hüft-
polstern. Keine Pubes und Crinesentwicklung, kein Bart-
wuchs.

(zu Bild 4)

Zu diesem Zeitpunkt war bei diesem Patienten schon eine angedeutete Osteoporose vorhanden. Die Gonadotropine waren stark erhöht. Das Knochenalter war mit 14 Jahren schon deutlich hinter den Lebensalter zurückgeblieben.

Bild 5



Genitale vom gleichen Patienten. Leeres Scrotum, kindlicher Penis, keine Pubes, Scrotalhaut nicht pigmentiert

Zusammenfassend über das klinische Erscheinungsbild wäre anzumerken, daß die oben beschriebenen Symptome die Tatsache beschreiben, daß sich bei dem Anorchiepatienten die Entwicklung vom Knaben zum Manne nicht vollziehen kann. Daraus resultiert ein Individuum mit eindeutig männlichem Genotyp, infantilen männlichen Geschlechtsteilen, fehlender sekundärer maskuliner Geschlechtsdifferenzierung und stark ausgeprägte feminine Anzeichen. Kurz das Vollbild eines eunuchoiden Menschen.

III. Pathogenese

Da unsere Anorchiepatienten alle im Phänotyp, aber auch im Genotyp männlich sind, muß, wie die Versuche von JOST zeigen, in der Embryonalzeit ein funktionstüchtiger Hoden, zumindest aber ein funktionstüchtiges Leydigzell-System vorhanden gewesen sein.

Diese Tatsache bei Anorchiepatienten steht im Gegensatz zur Hodenaplasie, bei der in der Embryonalentwicklung wohl eine Hodenanlage vorhanden ist, aber nie funktionsfähig gewesen ist.

Man weiß, daß sich die Differenzierung zum männlichen Geschlecht nur dann vollziehen kann, wenn Androgene während der Embryozzeit gebildet werden.

Die ersten Anlagen der Geschlechtsorgane während der somatischen Entwicklung sind für beide Geschlechter nicht unterscheidbar.

Zur Ausbildung männlicher Strukturen sind jedoch, wie an Tierversuchen demonstriert wurde, besondere Voraussetzungen nötig.

a) Androgene aus dem embryonalen Hoden.

b) Ein noch nicht identifizierter Faktor X.

Die Androgene fördern die Weiterentwicklung der Wolffschen Gänge, der Faktor X scheint die Rückbildung der Müller'schen Gänge zu veranlassen.

Für die Differenzierung zum weiblichen Genitale sind keine hormonellen Induktionen nötig.

JOST zeigte im Tierversuch:

Vor der Geschlechtsdifferenzierung chirurgisch kastrierte Kaninchenföten werden mit weiblichem äußeren Genitale geboren, auch wenn sie im Genotyp männlich sind.

Den gleichen Effekt kann man hervorrufen, wenn Cyproteronazetat, ein Androgenantagonist, dem trächtigen Tier injiziert wird.

Auch bei dieser "hormonellen Kastration" können keine Androgene beim Föten zur Wirkung gelangen.

Cyproteronazetat hemmt competitiv das Androgen und zeigt eine suppressive Wirkung auf die Gonadotropininkretion.

Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren muß die Behauptung aufgestellt werden, daß bei den Anorchiepatienten der embryonale Hoden mit einem funktions-tüchtigen Leydigzell-System vorhanden gewesen sein muß.

Wäre der Hoden nicht vorhanden oder funktionsfähig gewesen, dann hätte sich die Entwicklung zum somatischen Geschlecht nicht normal vollzogen, das heißt, das äußere Genitale wäre weiblich ausdifferenziert.

Erst nach der Differenzierung zum männlichen Genitale können die Hoden durch bis jetzt noch nicht geklärte Einflüsse verloren gegangen sein.

Zu diskutieren wären die sekundären Einflüsse nach Ausbildung des somatisch männlichen Geschlechtes nach dem 60. Tag des intrauterinen Lebens. Nach dieser Zeit können traumatische, toxische oder infektiöse Faktoren zum Verschwinden der Hoden geführt haben.

FERRAMOSCA et al. glauben, daß ein abnormer Chromosomensatz in allen Fällen das Krankheitsbild bedingt.

Sie verweisen auf die Möglichkeit, daß dieser abnorme Chromosomensatz, der bis jetzt reine Hypothese ist, auf einzelne Gewebe, etwa die der Geschlechtszellen, beschränkt ist, oder daß jene Zellen mit einem abnormen Chromosomensatz schwer züchtbar sind und sich somit einer Diagnostik entziehen könnten. Es wurde ebenfalls erwähnt, daß jene Zellen mit dem abnormen Chromosomen-

satz im Laufe der Entwicklung wieder spontan verschwinden könnten.

Es sei aber nochmals darauf hingewiesen, das ex definitione bei der Anorchie ein regulärer männlicher Karyotyp vorliegt, was jedoch keine genetische Störung ausschließt.

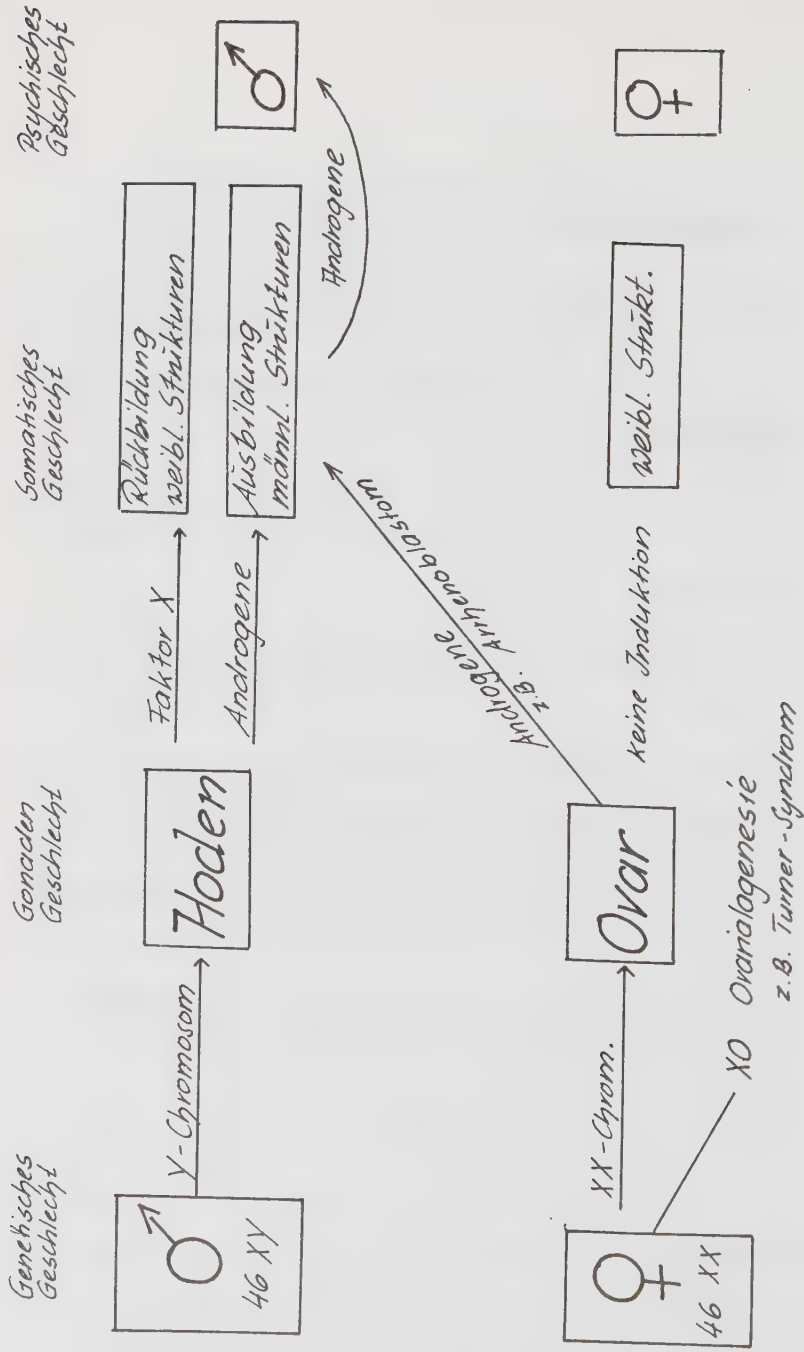
Beweise für seine Aussagen kann FERRAMOSCA nicht aufführen. Seine Betrachtung ist als reine Hypothese zu verstehen.

Bis auf weiteres muß die Aetiologie offen gelassen werden.

Sollte wieder Erwarten ein genetischer Defekt zugrunde liegen, dann müßte das Krankheitsbild neu definiert und klassifiziert werden. Für die Diagnose könnten dadurch Konsequenzen durch neue genetische Untersuchungen gegeben werden.

Für die Klinik und die Therapie der Anorchie würde sich nichts ändern.

Zeitlich aufeinanderfolgende Differenzierungsschritte



IV. Diagnostik

Der erste Grund einer intensiven Diagnostik stellt bei allen Knaben jenseits des Säuglingsalters das Fehlen der Hoden im Scrotum dar. Das Fehlen der Hoden gleich nach der Geburt sollte nicht sofort Anlaß sein, einen großen diagnostischen Apparat anlaufen zu lassen, da in der Neugeborenen- und Säuglingszeit mehr als die Hälfte der nichtdescendierten Hoden noch spontan descendieren.

Anatomisch morphologisch sind keine weiteren pathologischen Merkmale in diesem Alter zu erkennen. Palpatorisch lassen sich keine Hoden im Leistenkanal tasten.

a. Genetische Untersuchung

Um eine genetische Anomalie auszuschließen, die sehr symptomatenreich, aber auch nur einen Kryptorchismus aufweisen kann, ist es angebracht, eine Geschlechtschromatinbestimmung vorzunehmen.

Sollte diese Untersuchung keinen eindeutigen Befund ergeben, so ist es notwendig ein Karyogramm anzufertigen.

Die Geschlechtschromatinbestimmung ist dann negativ, wenn unter 200 ausgezählten Zellen des Wangenschleim-

Abbildung: Tabelle der genetischen Syndrome, die mit einem Kryptorchismus einhergehen können.

(aus: Genetic Disorders Of The Endocrine Glands

Daniel L. Rimoin M.D. Ph.D.

R.Neil Schimke M.D.

Saint Louis 1971)

GENETIC SYNDROMES ASSOCIATED WITH
CRYPTORCHIDISM

Aarskog syndrome
Ataxia-hypogonadism syndrome
Basal cell nevus syndrome
Beckwith-Wiedemann syndrome
Barjeson syndrome
Cockayne syndrome
Cerebrohepatorenal syndrome
Cornelia de Lange syndrome
Cryptophthalmos
Fanconi syndrome
Geominne syndrome
Hypertelorism-hypospadias syndrome
Lenz microphthalmia syndrome
LEOPARD syndrome
Meckel syndrome
Noonan syndrome
Oculocerebrorenal syndrome
Oculocerebral syndrome of Cross
Osteochondritis dissecans
Popliteal pterygium syndrome
Prader Willi syndrome
Prune belly syndrome
Rothmund-Thomson syndrome
Rubinstein-Taybi syndrome
Seckel syndrome
Silver-Russell syndrome
Smith-Lemli-Opitz syndrome
Van Benthem syndrome
Xerodermic idiocy
Adrenogenital syndromes
Congenital anorchia
Familial cryptorchidism
Mixed gonadal dysgenesis
Reifenstein syndrome
True hermaphroditism
D trisomy
E trisomy
Trisomy 21
Deletion short arm chromosome 4
Cri du chat syndrome
G-I deletion syndrome
Deletion long arm chromosome 13
Deletion long arm chromosome 18
XXXXY syndrome
XXYY syndrome
XYY syndrome

hautabstriches keine Barr'schen Körperchen gefunden werden.

Ist das Karyogramm normal männlich, mit 44 Autosomen und je einem X und einem Y-Chromosom (46 XY), dann sind chromosomale Aberrationen ausgeschlossen.

Einen Teil unserer Patienten haben wir speziell auf ein pathologisches Y-Chromosom hin untersucht. Unter diesen Patienten war kein positives Ergebnis.

b. Differentialdiagnose

Im wesentlichen ist nun die Differentialdiagnose echter Kryptorchismus-Anorchie zu klären.

Diese Differentialdiagnose sollte schon vor der Vollen-
dung des 3. Lebensjahres geklärt werden, um eine even-
tuell bestehende Retentio testis frühzeitig therapieren
zu können.

Seit 1970 weiß man, daß die Zahl der Spermatogonien
im retinierten Hoden ständig abnehmen. Daraus hat
HECKER die Forderung abgeleitet, daß ein bestehender
Maldescensus bereits im 2. bis 3. Lebensjahr behoben
werden soll.

c. Der HCG-Test

1. Grundsätzliches

KNORR wies schon 1966 darauf hin, daß die unter HCG einsetzende Leydigzell-Stimulation beim Kind sicher zu erfassen ist, wenn man die Androsteron- oder Testosteronausscheidung im Harn gezielt bestimmen kann. Damit läßt sich die Differentialdiagnose echter Kryptorchismus-Anorchie in der Vorpubertät stellen.

1967 zeigte KNORR, daß das Leydigzell-System innerhalb von 2 Wochen bei zweimal wöchentlichen Gaben von 1500 IE HCG voll stimuliert werden kann.

SAEZ et al. zeigten, daß die Stimulationsfähigkeit der Leydigzellen durch HCG zwischen dem 3. und 14. Lebensjahr bei langfristiger Stimulation nahezu gleichartig ist.

Nach ZACHMANN ist in den meisten Fällen einer einmaligen HCG-Stimulation mit 5000 IE die maximale Testosteronausscheidung am 4. bis 6. Tag nach Injektion erreicht.

Daraus schließt er, daß die Stimulation mit einer einzigen HCG-Injektion länger als 6 Tage anhält.

PAWLOW und WARD zeigten 1961, daß die biologische Halbwertszeit von HCG etwa 8 Stunden beträgt. Sie liegt somit höher als die Halbwertszeit von LH.

Durchführung einer HCG-Kur.

Im Säuglingsalter: 2 mal 250 IE wöchentlich über
5 Wochen

Im Kleinkindesalter bis 6 Jahre: 2 mal 500 IE wöchentlich über 5 Wochen

Bei älteren Kindern: 2 mal 1000 IE wöchentlich über
5 Wochen.

Vor der ersten HCG-Injektion wird Venenblut punktiert, um den Testosteronbasiswert vor der Stimulation zu bestimmen.

In der Regel wird diese HCG-Kur ambulant durchgeführt. Der zuständige Hausarzt des Patienten wird die Injektionen vornehmen.

Nach der 5. und nach der 10. (letzten) Injektion wird der Kryptorchismuspatient einem pädiatrischen Endokrinologen vorgestellt, der den Patienten schon möglichst seit Beginn der Diagnostik an betreut haben soll. Während dieser Konsultationen werden die Blutentnahmen gemacht, um die Testosteronkonzentration im Plasma zu bestimmen.

Einen eventuellen Anstieg der Plasmatestosteronkonzentration wird man auf alle Fälle miterfassen. Wird der HCG-Test während eines Klinikaufenthaltes gemacht, dann kann man mehrere Testosteronbestimmungen vornehmen.

Prinzipiell kann das Testosteron im Harn oder im Plasma gemessen werden.

Bei Anorchiepatienten wird die Testosteronkonzentration während der Stimulation mit HCG nicht oder nicht nennenswert über den vor der HCG-Kur bestimmten Testosteronbasiswert ansteigen.

Bei der Retentio testis wird hingegen ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen sein.

Bei einem funktionstüchtigen Leydigzell-System, das 3-5 Wochen mit HCG stimuliert wird, sind auch im Kindesalter Plasmatestosteronkonzentrationen zu erwarten, die denen der männlichen Adolescenten-Norm entsprechen.

Dies zeigt, daß der kindliche Hoden auf eine exogene Zufuhr mit Gonadotropinen ebenso reagiert, wie der Hoden eines reifen Mannes physiologischerweise auf das Hypophysenvorderlappenhormon ICSH (=LH).

3. HCG-Test mit einer einmaligen Injektion

5000 IE eines HCG-Präparates werden i.m. appliziert.

Für die Testosteronbasiswertbestimmung wird vorher Venenblut punktiert.

Am 3. Tag post injektion wird nochmals Blut entnommen, um nun die Plasmatestosteronkonzentration nach Stimulation zu erhalten.

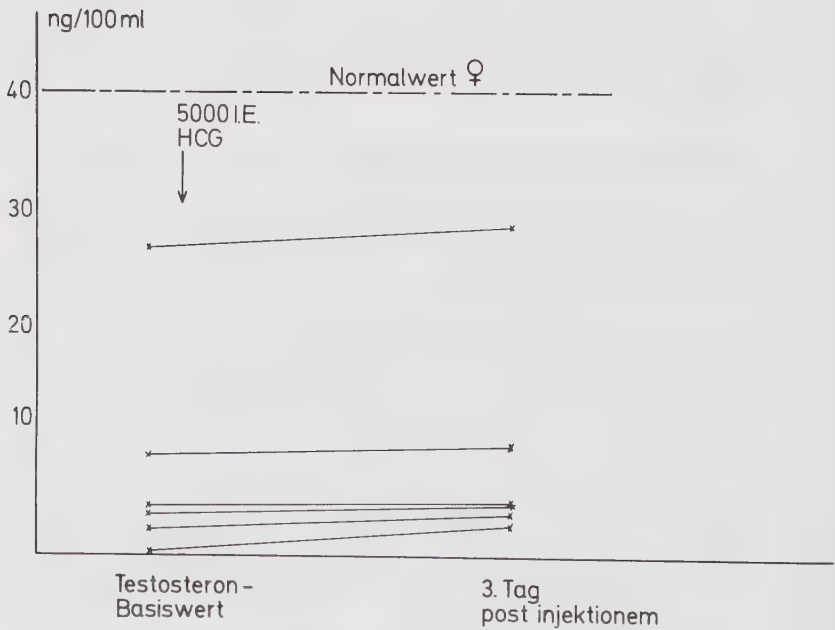
Bei Patienten mit einem funktionsfähigen Hoden liegen die Testosteronwerte deutlich über dem Basiswert. Dieser Wert hängt vom Alter des Patienten und vom Testosteronbasiswert ab.

Bei keinem unserer Anorchiepatienten wurde ein Testosteronanstieg bis zum weiblichen Normalwert (40 ng/100 ml) gefunden.

Eine unter der HCG-Kur eventuell klinisch als Pseudopubertas praecox erscheinender Symptomenkomplex (Hyperämie der Genitalregion, vermehrte Erektionen, leichtes Peniswachstum, selten erste Pubes) ist nach Beendigung der HCG-Kur reversibel und nicht mit Nachteilen für den kindlichen Organismus belastet.

Diese Symptome setzen aber einen Testosteronanstieg voraus, werden also bei Anorchiepatienten nicht gefunden.

d. Durchgeführte HCG-Tests mit Bestimmung des Plasma-
testosterons (RIA)

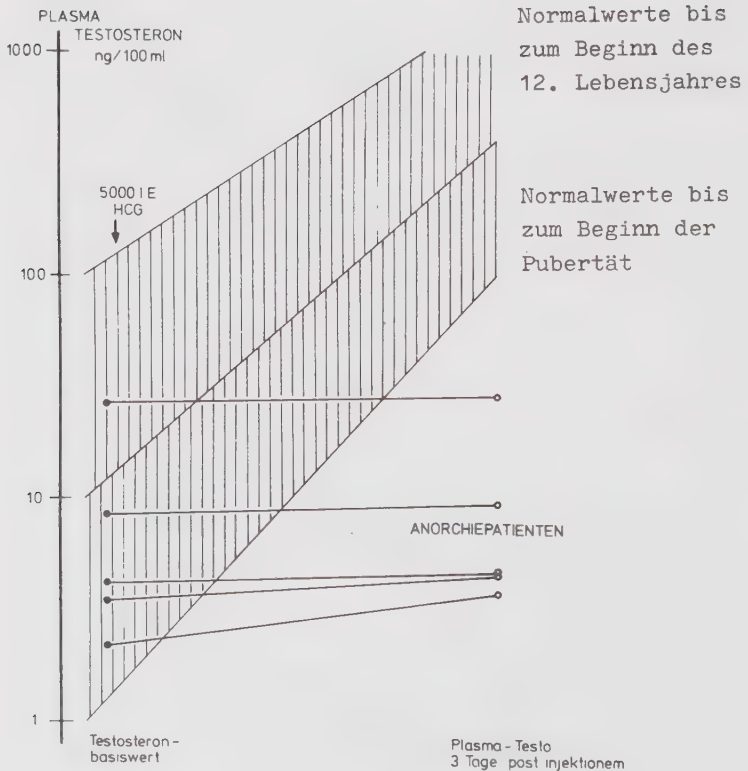


Test mit 5000 IE HCG bei Anorchiepatienten

Patient	vor HCG	3. Tag nach HCG	Lebensalter
B.M.	3,5	4,5 ng/100 ml	6;5
M.H.	2,2	3,7 "	7;3
M.G.	26,5	28,5 "	8;4
W.J.	8,5	9,5 "	14;5
B.K.	4,2	4,5 "	6;4
	-	2,6 "	6;10
B.A.	-	7,5 "	12;5

Plasmatestosteronkonzentration von Anorchiepatienten
im Vergleich zu Normalwerten.

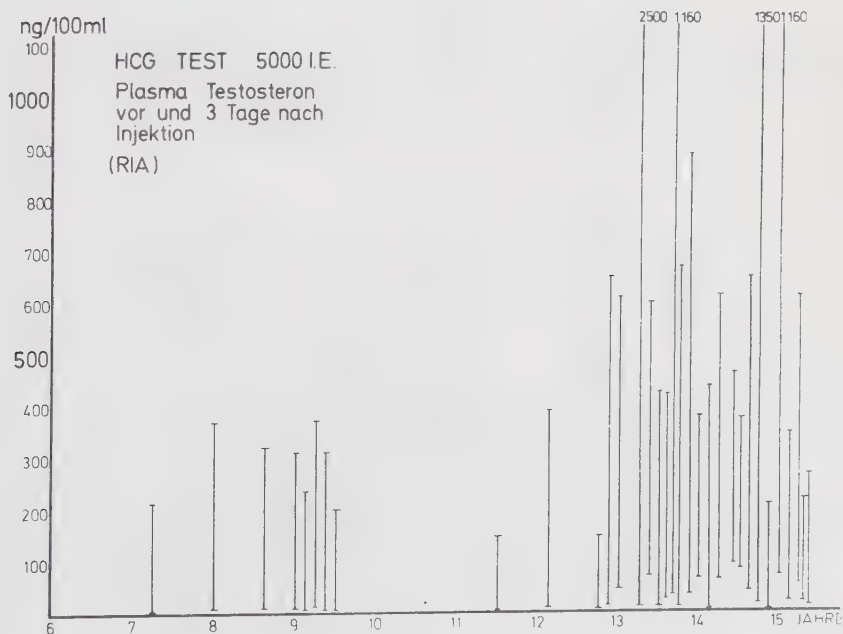
HCG-Test mit 1 mal 5000 IE



Die Plasmatestosteronwerte sind log. aufgetragen

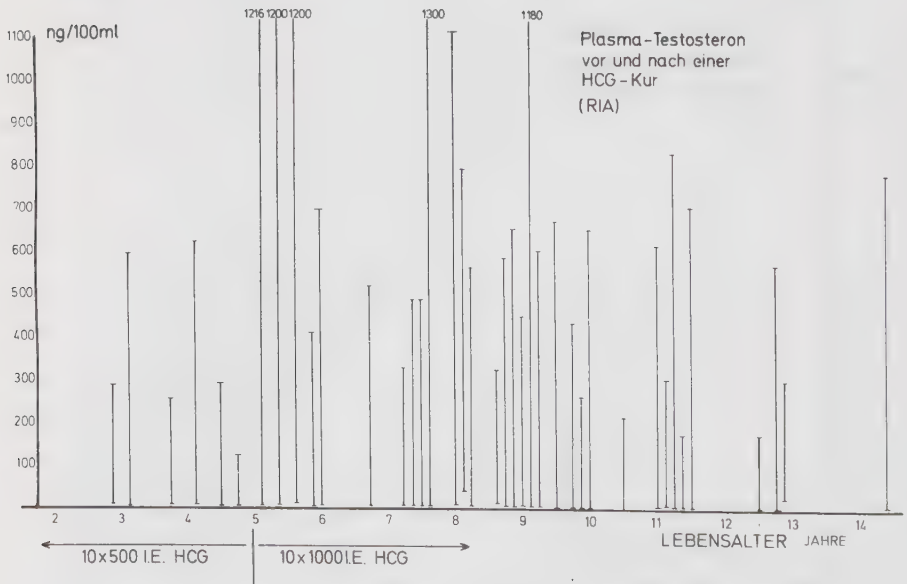
Graphische Darstellung der Plasmatestosteronkonzentrationen vor und nach 5000 IE HCG bei Patienten mit Retentio testis abdominalis, Spätpubertät; Monorchie; einseitige Hodenaplasie; Pendelhoden; Gleithoden; Kleinwuchs

Abb III



Graphische Darstellung der Plasmatestosteronkonzentrationen vor und nach 10 mal 1000 IE HCG (bzw. 10 mal 500 IE) bei Patienten, die wegen eines Hodenhochstandes behandelt wurden.

Abb. IV



HCG-Kuren mit mehreren Injektionen eines HCG-Präparates bei Anorchiepatienten

Patient	Art	Testosteron vor HCG	Testosteron nach HCG	Bestimmungs- methode
O.R.	6 x 1000	18,2 ng/100ml	15,0 ng/100ml	RIA Plasma
	10 x 1000	5,5 "	4,0 "	RIA Plasma
K.B.	10 x 1000	2,6 "	15,0 "	RIA Plasma
Z.A.	10 x 1000	2,0 "	2,0 "	RIA Plasma
P.F.	6 x 1000	5,0 "	4,0 "	RIA Plasma
T.S.	10 x 1000	neg.	neg.	GLC ECD Plasma
S.B.	13 x 1000	neg.	neg.	GLC ECD Plasma
M.H.	10 x 1500	neg.	neg.	GLC ECD Plasma
L.H.	4 x 1000	neg.	2,3 ng/100ml	RIA Plasma
L.H.	9 x 1000	neg.	neg.	GLC ECD Plasma
E.A.	10 x 1000	neg.	neg.	GLC ECD Plasma
K.D.	6 x 1000	neg.	neg.	im Harn GLC FID

Testosteronplasmakonzentrationen (RIA) während einer HCG-Kur bei Anorchiepatienten gemessen während eines Klinikaufenthaltes.

Patient Oe.R.	6 x 1000 IE HCG
vor HCG	13,2 ng/100 ml
nach 2. Inj.	20,6 "
nach 4. Inj.	14,6 "
nach 6. Inj.	15,0 "

Patient P.F.	4 x 1000 IE HCG
vor HCG	5,0 ng/100 ml
nach 1. Inj.	5,6 "
nach 2. Inj.	6,0 "
nach 3. Inj.	4,5 "
nach 4. Inj.	4,0 "

Patient K.B.	10 x 500 IE HCG
vor HCG	2,6 ng/100 ml
nach 5. Inj.	7,8 "
nach 10. Inj.	15,0 "

Bei keinem der Patienten mit Anorchie ist nach der Stimulation mit HCG ein signifikanter Anstieg der Plasmatestosteronkonzentration gemessen worden.

Zum Teil liegen die gefundenen Werte in dem Meßbereich, der noch nicht sicher von Null abzugrenzen ist.

Die Plasmatestosteronwerte bei Retentio testes, einseitiger Hodenaplasie und der Monorchie sind nach der Stimulation mit HCG deutlich angestiegen.

e. Diagnostische Aussagekraft der chirurgischen Revision und des HCG-Testes.

Tabelle:

Patienten, bei denen eine operative Revision und eine HCG-Kur durchgeführt wurden.

(Zeichenerklärung: (-) Es wurden weder Hoden noch Hodenrudimente gefunden; Ø kein signifikanter Anstieg des Plasmatestosterons)

Patienten	OP	HCG-Test
B.H.	(-)	Ø
P.A.	(-)	Ø
E.A.	(-)	Ø
H.B.	(-)	Ø
M.M.	(-)	Ø
M.H.	re. fragl. Hodenrudiment	Ø
P.F.	(-)	Ø
R.A.	li. fragl. Hodenrudiment	Ø
B.K.	(-)	Ø
M.G.	(-)	Ø
K.M. (!)	bds. atrophische Hodenrudimente	67 ng% signifikanter Anstieg des Plasma- testosterons

Diese Gegenüberstellung zeigt, daß überall dort, wo keine Hoden chirurgisch nachgewiesen werden konnten auch unter Stimulation mit HCG kein Anstieg des Plasmatestosterons zu verzeichnen war.

Bei dem Patienten K.M. (!) wurden beidseits atrophische Hodenrudimente gefunden.

Der HCG-Test zeigte einen signifikanten Anstieg des Plasmatestosterons von 5,4 ng/100 ml als Basiswert auf 67,0 ng/100 ml.

Dies läßt eine inkretorische Funktion der Hodenrudimente erkennen.

Der Operateur konnte über die inkretorische Funktion der von ihm beschriebenen Hodenrudimente keine Aussage machen.

Er mußte sich mit der morphologisch-anatomischen Beschreibung zufrieden geben.

Bei den Patienten M.H. und R.A. fand man ebenfalls Hodenrudimente, die jedoch keine inkretorische Aktivität mehr entwickelten, wie das Ergebnis der HCG-Tests zeigte.

Anhand dieser Gegenüberstellung

Operative Revision - HCG-Test

kann man voraussagen, daß der Operateur nach einem durchgeführten HCG-Test mit negativem Ergebnis keinen funktionstüchtigen Hoden finden wird. Der chirurgische Nachweis eines Hodenrudimentes, wie bei M.H. und R.A. besagt nichts über dessen Funktionszustand. Der durchgeführte HCG-Test war bei diesen beiden Patienten entscheidend, da für das Krankheitsbild alleine die inkretorische Leistung maßgebend ist.

Auch bei sorgfältiger Revision kann ein Operateur nicht sicher ein funktionstüchtiges Leydigzell-System ausschließen, da sich solche Zellhaufen einem mikroskopischen Nachweis durchaus entziehen können.

Der HCG-Test mit der Bestimmung des Testosterons im Plasma erfaßt aber mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit jedes funktionstüchtige Leydigzell-System.

Für die klinische Deutung steht ein funktionstüchtiges Leydigzell-System im Vordergrund, das nur durch endokrinologische Methoden erfaßt werden kann.

Ein vorhandenes germinatives System im Hodenrudiment kann bei fehlendem inkretorischen Leydigzell-System nicht aktiv werden.

Letzten Endes ist es praktikabler und wohl auch im Sinne des Patienten, man verzichtet auf eine chirurgische Revision und verordnet eine HCG-Kur. Handelt es sich um eine Retentio testis, dann bedeutet die HCG-Kur nicht nur eine diagnostische Maßnahme, sondern sie stellt eine echte Therapie dar. Wenn ein Abdominalhoden vorhanden ist und keine Hindernisse das Tiefertreten der Hoden verhindern kann, dann descendieren bei ca. 50 % der so behandelten Patienten mit Maldescensus die Hoden während oder kurz nach der HCG-Kur.

Ist kein Descensus bei gleichzeitigem Anstieg der Testosteronkonzentration im Plasma zu verzeichnen, dann kann man versuchen nach der HCG-Kur die Hoden chirurgisch in das Scrotum zu verlagern. Diese chirurgische Intervention ist dann aber keine diagnostische Maßnahme, sondern eine notwendige therapeutische Operation, die wie schon erwähnt im 2. bis 3. Lebensjahr durch-

geführt werden soll.

f. Klinische Routinemaßnahmen

Nach dem differentialdiagnostisch bedeutsamsten Schritt, dem HCG-Test, sind noch andere Maßnahmen angezeigt, um einen genauen klinischen Verlauf protokollieren zu können.

Aus diesem Grund ist es nötig, die Patienten in zweijährigem Abstand einem pädiatrischen Endokrinologen vorzustellen, bis sie das neunte Lebensjahr erreicht haben. Danach sind Kontrollen in kürzeren Abständen notwendig, die weiter unten näher begründet werden.

Als Routinemaßnahmen dürften Längen- und Gewichtsmessungen selbstverständlich sein.

Der Reifestatus der Crines- und Pubesentwicklung wird in diesem Alter den Status I nach TANNER nicht überschritten haben.

Die Bestimmung des Knochenalters ist sehr wichtig, da es einer der exaktesten klinischen Parameter ist, den jeweiligen Entwicklungsstand abzuschätzen.

Erstes Auftreten körpereigener Gonadotropine

In der Zeit, der bei gesunden Knaben zu erwartenden Pubertät, ist es notwendig ein erstes Auftreten körpereigener Gonadotropine zu erfassen. Zu diesem Zeitpunkt wird das Reglersystem Hypothalamus - HVL - Gonaden aktiv. Von uns wird der Aktivitätsbeginn dieses Reglersystems als Beginn der Pubertät gewertet.

Beim gesunden pubertierenden Knaben verhindert die nun einsetzende Testosteronproduktion der Hoden den Hypergonadotropismus.

Wie wir von unseren nicht rechtzeitig substituierten Anorchiepatienten wissen, stellt sich unweigerlich ein Hypergonadotropismus ein, den wir durch die rechtzeitig einsetzende Substitutionsbehandlung aufhalten wollen.

Aus diesen Gründen erscheint es uns logisch, den Beginn der Substitutionstherapie zum Zeitpunkt des beginnenden Hypergonadotropismus festzulegen.

Es ist nun notwendig, daß der Anorchiepatient im Abstand von maximal 6 Monaten einem Endokrinologen vorgestellt wird. Dabei ist es auch nötig, in sechsmonatigen Abständen die körpereigenen Gonadotropine zu bestimmen.

Wir bestimmen LH und FSH im Plasma radioimmunologisch.
LH regt die Androgenproduktion der Leydigzellen an.
FSH scheint Einfluß auf die Reifung des germinativen
Hodengewebes zu haben.

Aus den verschiedenartigen Wirkungen beider Gonadotro-
pine ist es angebracht, nur das LH als biochemischen
Parameter für den Substitutionsbeginn heranzuziehen.

g. Erstes Auftreten körpereigener Gonadotropine

Bei diesen Patienten werden die LH-Spiegel im Harn
mit dem Lutenostikon-Test gemessen.

Patient	Lebensalter	
B.H.	12;2	in diesem Alter sind die LH Werte im Harn das erste Mal über 50 IE/l gemessen worden. Normalwerte / unter 12,5 nach LASPE
P.N.	10;7	
K.D.	10;10	
L.H.	10;1	
M.M.	12;1	
H.B.	10;2	

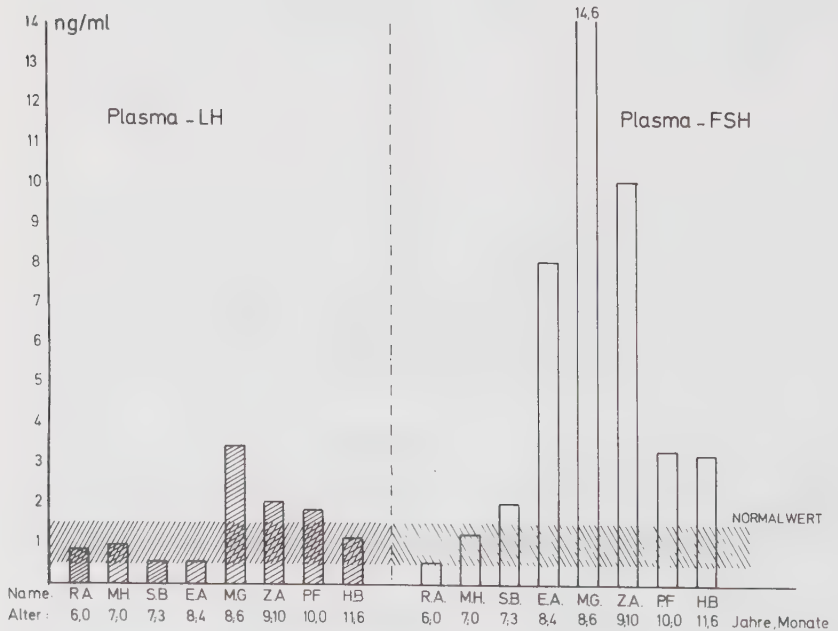
Fünf Patienten sind in dem Alter der zu erwartenden Pubertät. Hier wurde das Plasma LH und FSH radioimmunologisch bestimmt.

Patient	Plasma - LH	Plasma - FSH	Lebensalter
Z.A.	2,0 ng/ml	10,0 ng/ml	9;10
P.F.	1,8 "	3,3 "	10;7
H.B.	1,1 "	3,2 "	11;6
E.A.	0,5 "	8,0 "	8;4
M.G.	3,4 "	14,6 "	8;6

Bei weiteren vier Patienten wurden die Gonadotropine erstmals zu einem Zeitpunkt bestimmt, der weit jenseits des Beginns des Hypergonadotropismus liegen dürfte.

Patient	Lebensalter	Bestimmungsmethode
B.H.	17;0	Luteonostikon-Test über 50 E/l
R.A.	15;10	" "
B.W.	15;9	" "
W.J.	14;5	Plasma - LH 23,5 ng/ml Plasma - FSH 30,0 ng/ml (RIA)

Abb. V: Plasma LH und - FSH bei Anorchiepatienten
(RIA)



Die Normalwerte verstehen sich als praepubertale
Vergleichswerte

h. Diagnostik während der Therapie

Mit dem Beginn der Androgensubstitution sind die klinischen Parameter Wegweiser für die Durchführung der Therapie. Sie dienen nun der individuellen Einstellung des Androgenpräparates und der Entwicklungskontrolle unter der Therapie.

Die Reifung der Handwurzelknochenkerne wird verfolgt, ebenso die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Crines und Pubes werden in der Stadieneinteilung nach TANNER protokolliert. Das Peniswachstum wird beobachtet.

Erste Erektionen, Ejakulationen und Masturbationen und ihre Häufigkeit sind zu erfragen. Dies setzt ein tiefes Verständnis zwischen Patient und Arzt voraus. Diese Fragen aus der Intimsphäre des Patienten sollten nicht in Anwesenheit der Eltern oder anderer Personen gestellt werden. Bei einem Gespräch "unter vier Augen" dürfte eine ehrliche Antwort zu erwarten sein.

Auch während der künstlich eingeleiteten Pubertät und nachher sind Plasmakonzentrationsbestimmungen von LH, FSH und Testosteron durchzuführen. Damit läßt sich die Substitution am genauesten an physiologische Verhältnisse anpassen.

Alle anderen klinischen Parameter, wie Größe, Crines- und Pubesentwicklung, Knochenalter, Erektions- und Ejakulationsmöglichkeiten sind Folgen der Androgenwirkung. Sie weichen erst dann von der Norm ab, wenn eine mehr oder weniger ausgeprägte Androgenunterdosierung vorliegt.

Durch Bestimmung der Konzentration des Plasmatestosterons ist ein Parameter gegeben, um zu kontrollieren, ob die Substitution mit Testosteronpräparaten ausreichend ist. Dies gilt nicht für die oralen Androgenspezialitäten.

Die Testosteronkonzentrationen sollten im Normbereich normal pubertierender Knaben liegen.

In der Regel werden aber für eine adäquate Substitutionsdosis die klinischen Parameter richtungsweisend sein.

Im Adolescentenalter, also dann, wenn der junge Mann seinen männlichen Habitus mit entsprechendem Genitale, die typischen männlichen Körperproportionen und die Kopulationsfähigkeit hat, wird man ihn aus der pädiatrischen Überwachung entlassen und einem Internisten die Weiterbehandlung überlassen.

Schema der Diagnostik

Säuglingsalter

leeres Scrotum, keine Hoden nachweisbar.

bis zum 2. Lebensjahr

Geschlechtschromatinbestimmung

Karyogramm

bis zum 3. Lebensjahr

HCG-Test

bis zu diesem Zeitpunkt sollte die Diagnose
gestellt sein.

ab dem 8. Lebensjahr

Bestimmung körpereigener Gonadotropine

(LH; FSH) in halbjährigen Abständen

wenn LH erhöht, dann Substitutionsbeginn

während der Entwicklung

Kontrollen von

Plasmatestosteron

Plasma - LH und FSH

Bestimmung des Knochenalters (Knochenreifung)

Nach klinischen Befunden und den Laborwerten
individuelle Einstellung der
Substitutionspräparate

Allgemeine klinische Parameter

Entwicklung von:

Länge / Gewicht

Genitale

während der Pubes- und Crinesentwicklung Erfragen
von Erektionen, Ejakulation und Masturbation.

III. Therapie

a. Psychische Führung des Patienten

Die Knaben sind auf ihre spätere Infertilität vorzubereiten. Dies sollte so eng wie möglich mit den Eltern abgesprochen werden, um nicht Diskrepanzen aufkommen zu lassen.

Schon vom Wissen her wird der Arzt die führende Rolle hierbei übernehmen, um so mehr, als die Eltern vorwiegend emotional reagieren könnten.

Der erste Ansatz einer psychischen Führung des Anorchiepatienten soll bei den Eltern beginnen. Ihnen muß klar

gemacht werden, daß der Junge durch die spätere Infertilität kein minderwertiges Individuum ist.

Im Kindesalter werden die Patienten jene Problematik noch nicht verstehen. Doch spätestens zu dem Zeitpunkt, an dem ihre Alterskameraden in die Pubertät kommen, sollten die Patienten über ihren Zustand aufgeklärt sein.

Im Wesentlichen gilt es nun, die Anorchiepatienten durch ihre Pubertät zu führen.

Dem pubertierenden Knaben muß klar gemacht werden, daß er durch die Substitutionstherapie sein volles männliches Aussehen erhält. Aber nicht nur das männliche Aussehen ist für den Patienten wichtig. Vielmehr wird er fragen, ob er den Geschlechtsakt vollziehen kann.

Dem Patienten ist offen darzulegen, daß er später kohabitationsfähig sein wird. Seine Libido wird ausgeprägt sein. Erektionen und Ejakulationen werden in vollem Umfang möglich sein.

Der entscheidende Punkt, nämlich die Tatsache, daß er keine Kinder zeugen kann, muß offen, doch mit dem vertrauten Einfühlungsvermögen erklärt werden. Zweifelsohne

wird dies den Patienten in psychische Konflikte bringen.

Der Arzt muß versuchen eben diese Konflikte so gering wie möglich zu halten. Am besten ist dies gewährleistet, wenn vorbereitende Gespräche während der gesamten Pubertätsentwicklung mit dem Patienten geführt werden.

Durch das allmähliche "Daraufhinführen" wird der Patient mit seiner außergewöhnlichen Situation schonend konfrontiert. Er wird seine Krankheit auf diesem Wege in Schritten begreifen und mit ihr zu leben lernen.

Der Zustand einer seelisch qualvollen Depression darf nicht eintreten, daraus kann sich durchaus eine nicht organisch bedingte Impotenz entwickeln, was den Patienten nur noch tiefer in psychische Konflikte treiben würde.

b. Medikamentöse Substitution

1. Beginn

Mit dem Auftreten erhöhter LH-Spiegel im Plasma wird die Substitutionstherapie eingeleitet.

2. Pharmaka

Es kommen nur androgen wirkende Pharmaka in Betracht, die keine weiteren Stimulantien enthalten. Oral wirksame Spezialitäten sind:

Mesterolone (Proviron^R)

Fluoxymesterone (Ultandren^R)

Testosterone ist nur parenteral wirksam.

Hier stehen Spezialitäten zur i.m. Applikation zur Verfügung.

Testosteronepropionate (Testoviron^R)

Testosteroneönanthate (Testoviron Depot^R)

Testosterone suppositorien haben sich nicht als genügend praktikabel erwiesen, da die Resorption und damit auch die Dosierung weiten Schwankungen unterworfen ist.

Die früher verwendeten Anabolika sind durch die oben angeführten Spezialitäten verdrängt worden.

Es muß noch darauf hingewiesen werden, daß die 17 - alkylierten Androgene cholestatisch wirken können! Deshalb ist es angebracht in Abständen die alkalische Phosphatase zu kontrollieren.

3. Dosierung

Man wird die Substitution mit oralen Androgenen beginnen.

Als Anfangsdosis gelten:

Proviron	5 mg/die
Ultandren	1 mg/die

Die Dosis wird gemäß der Pubertätsentwicklung erhöht. Bei einem unserer Patienten mußte die Anfangsdosis auf die Hälfte reduziert werden, da die Pubertätsentwicklung zu rasch fortschritt.

Es hat sich aber gezeigt, daß mit oralen Androgenen alleine keine volle Maturität erreicht wird.

Aus diesem Grunde wird man nach ca. 2 Jahren oraler Applikation Testosteronspezialitäten parenteral verabreichen.

Hierfür sind die Depotpräparate ausgezeichnet geeignet. Alle 3-4 Wochen wird man Testoviron Depot i.m. applizieren.

Unter dieser Therapie wird die Pubertät in vollem Umfange ablaufen.

Im Plasma werden mature Testosteronwerte gemessen.

Durch den Depotcharakter des Präparates ist ein Plasmatestosteronspiegel gewährleistet, der über der minimal notwendigen Testosteronkonzentration liegt.

Im übrigen sollte die Substitution nicht in ein allgemein gültiges Schema gestellt werden.

Eine individuelle Einstellung und Durchführung der Substitutionstherapie ist durch die klinischen Parameter

Pubes, Crines, Peniswachstum,
Erektionen, Masturbationen gegeben.

In bestimmten Fällen können diese klinischen Parameter noch durch biochemische Parameter, wie

Plasma LH, und Testosteronbestimmungen ergänzt werden.

Das Knochenalter wird bei ausreichender Dosierung dem Lebensalter entsprechen. Es ist ebenfalls in Abständen zu kontrollieren; auch in dem Hinblick eine Osteoporose frühzeitig zu erkennen.

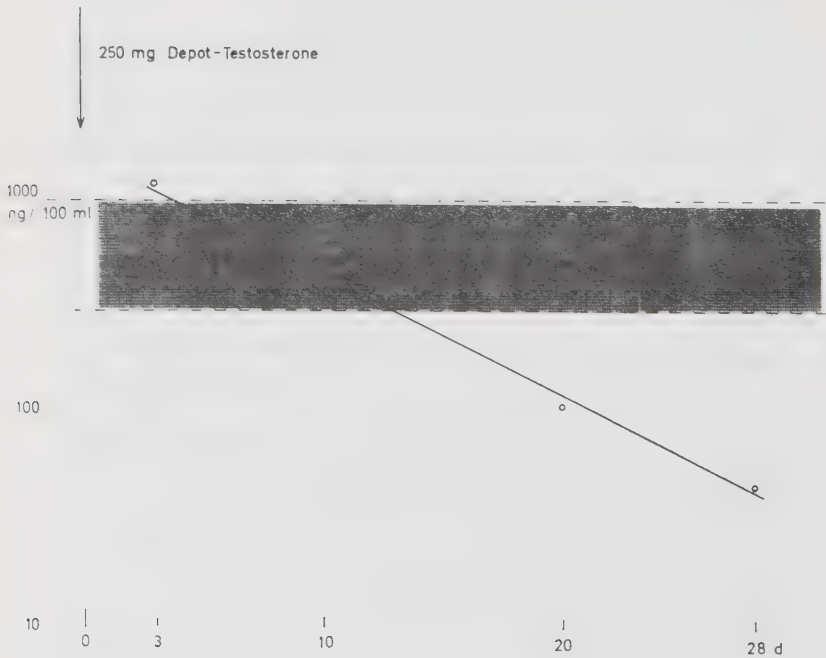
Mit dem 18. Lebensjahr sollten bei den Patienten mature Verhältnisse vorliegen!

Längsschnittuntersuchungen des Plasmatestosteron-
spiegels eines Patienten während der Therapie

Patient: K.D.

Alter: 19 Jahre

Therapie: Testoviron Depot 250 mg^R (nach Knorr)



Klinischer Verlauf

Kindheit

Wie schon oben erwähnt wurde, ist der Verlauf der Krankheit im Kindesalter weniger eindrucksvoll. Die Krankheit ist stationär. Das einzige Merkmal ist das Fehlen der Hoden im Scrotum.

Das Knochenalter unserer Patienten entspricht mit zwei Ausnahmen (!) dem Lebensalter.

Patient	Lebensalter	Knochenalter
O.R.	3;9	knapp 4
S.B.	7;3	7
M.H.	7;4	7
B.M.	6;5	6
S.W.	6;0	4 (!)
P.F.	10;0	10
R.A.	6;4	6
L.H.	10;1	8 (!)
	10;7	9 (!)
M.M.	9;8	10;6
Z.A.	9;10	10
E.A.	8;3	8

Die Kinder entwickeln sich normal.

Vier Patienten weisen eine Mikrogenitosomie auf, die mit geringen Mengen eines Androgenpräparates beeinflusst werden kann.

(Proviron^R 2,5 mg /die über 2 - 3 Monate)

Die Längen- und Gewichtsentwicklung verläuft normal.

Pubes und Crines sind, wie auch bei gesunden Knaben noch nicht ausgebildet.

Die Plasmatestosteronkonzentrationen entsprechen infantilen werten. (Es sind die Basiswertbestimmungen vor HCG-Stimulation).

LH und FSH werden normal infantil gemessen.

Patient	Plasma-LH	Plasma-FSH	Lebensalter
R.A.	0,8 ng/ml	0,5 ng/ml	6;0
M.H.	0,9 "	1,2 "	7;0
S.B.	0,5 "	1,8 "	7;0

Harngonadotropine werden mit dem Luteonostikon-Test der auf 25 IE/l eingestellt ist, nicht gefunden.

Hingegen lassen sich aber geringe Mengen mit dem Mäuse-Uterus-Test beweisen.

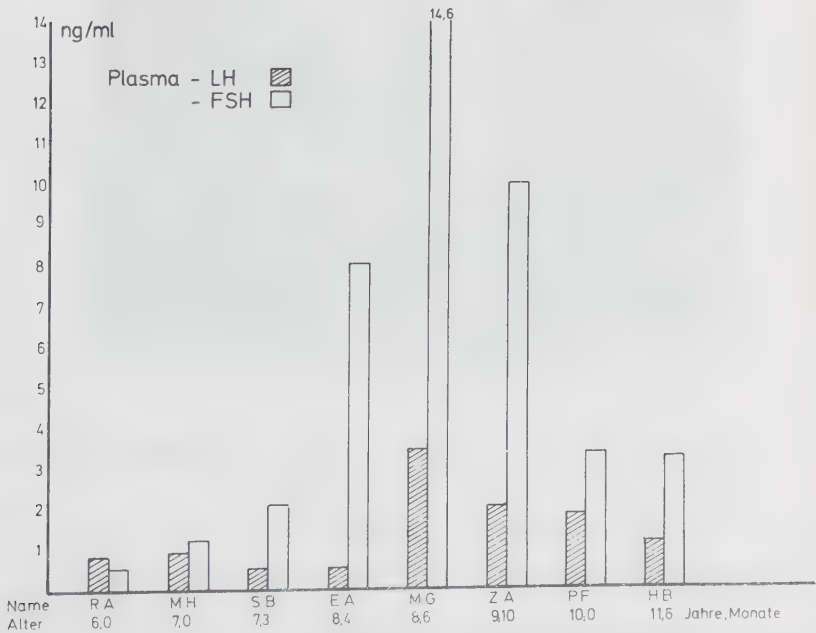
Pubertät

Die Pubertät macht sich biochemisch durch erhöhte Gonadotropinwerte im Harn und im Plasma bemerkbar.

Das erste Auftreten erhöhter körpereigener Gonadotropine im Plasma wurde bei unseren Patienten zwischen

8;6 und 12;2 Jahre ; Monate
gemessen.

Dabei steigt das FSH früher auf hypergonadotrope Werte als das LH.



Adoleszenz

Unter unseren Anorchiepatienten sind Patienten, die aus pädiatrischer Betreuung entlassen sind.

Bei diesen Patienten interessiert die erreichte Endlänge.

Ein Teil dieser Patienten kam erst, als es für einen rechtzeitigen Substitutionsbeginn zu spät war.

Die Tabelle zeigt 3 Patienten, die zu spät substituiert wurden.

Patient	Substitutionsbeginn		Endlänge	erreicht mit Jahren
	Lebensalter	Knochenalter		
B.H.	17;0	15	173,0	19;7
B.W.	14;1	13	175,7	19,8
R.A.	15;10	14	185,5	18;0

Auffallend ist, daß trotz des späten Substitutionsbeginns bei den Patienten B.H. und B.W. kein eunuchoider Hochwuchs eingetreten ist, obwohl das Knochenalter deutlich hinter dem Lebensalter zurückgeblieben ist.

Zwei Patienten wurden rechtzeitig substituiert.
Bei diesen Patienten entwickelte sich trotz rechtzeitiger Substitution, die jedoch nach heutigen Erfahrungen unterdosiert war, ein Hochwuchs.

Patient	Substitutionsbeginn	Endlänge	erreicht mit
K.D.	10;10	185,4	18;8
P.N.	10;7	189,3	18

Der Hochwuchs erstaunt umso mehr, als man das Knochenalter dem Lebensalter entsprechend fand.

Patient K.D.		Patient P.N.	
Lebens alter	Knochen alter	Lebens alter	Knochen alter
12	12	11;9	12
13	13	14;10	15
13;7	14		
14;7	14;6		
16;10	16		
17;4	18		

Dies schließt einen verzögerten Epiphysenschluß aus.

Klinischer Verlauf aufgezeigt bei einem Patienten

Der Patient B.H. kam erst mit 17 Jahren in die endokrinologische Sprechstunde.

Vorher wurde eine operative Revision ohne Erfolg durchgeführt.

Bild a)

Mit 17 Jahren hat der Patient noch einen kindlichen Habitus. Eunuchoide Merkmale sind trotz fehlender Substitution nicht vorhanden. Das Knochenalter war jedoch mit 15 Jahren schon 2 Jahre hinter dem Lebensalter zurückgeblieben.

Länge: 159,7 cm

Gewicht: 44,0 kg

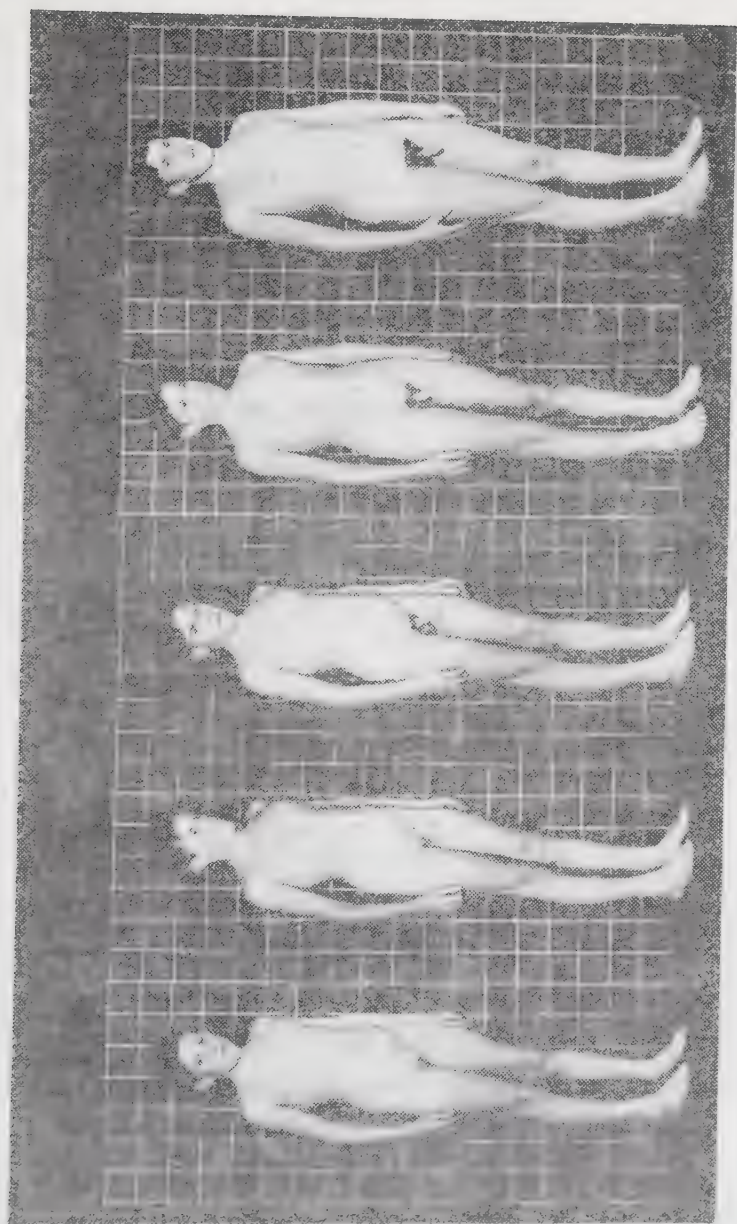
Pubes und Crines nicht vorhanden

(Stadium I nach Tanner)

Die Gonadotropine im Harn waren erhöht. Sofort wurde die Substitutionsbehandlung mit Testosteron-Supp. 20 mg/die eingeleitet.

Bild b)

3 Monate später (17/3 LJ) konnte man die einsetzende Pubertät feststellen.



5

4

3

2

1

Pubes II. Deutliche Penisvergrößerung

Länge: 162,2 cm

Gewicht: 50,0 kg

Therapie: 40 mg Testosteron-Supp/die

Bild c)

7 Monate nach Substitutionsbeginn (17/7 LJ)

Pubes III. weiteres Peniswachstum, typisch männlicher Muskelansatz.

Länge: 163,8 cm

Gewicht: 55,5 kg

Der Patient gibt an jeden zweiten bis dritten Tag zu masturbieren.

Bild d)

16 Monate nach Substitutionsbeginn (18/6 LJ)

Pubes IV.

Länge 169,5 cm

Gewicht: 59,0 kg

Der Patient hat die Therapie eigenmächtig für kurze Zeit unterbrochen. Er hatte keine Pollutionen mehr, ebenso war keine Sekretion mehr vorhanden.

Therapie: 20 mg/die Proviron gesteigert bis 100 mg/die

Bild e)

Nach 2 1/2 Jahren Substitutionstherapie; der Patient ist 19/7 Lebensjahre alt, hat er einen normal männlichen Habitus.

Pubes IV - männlicher Penis

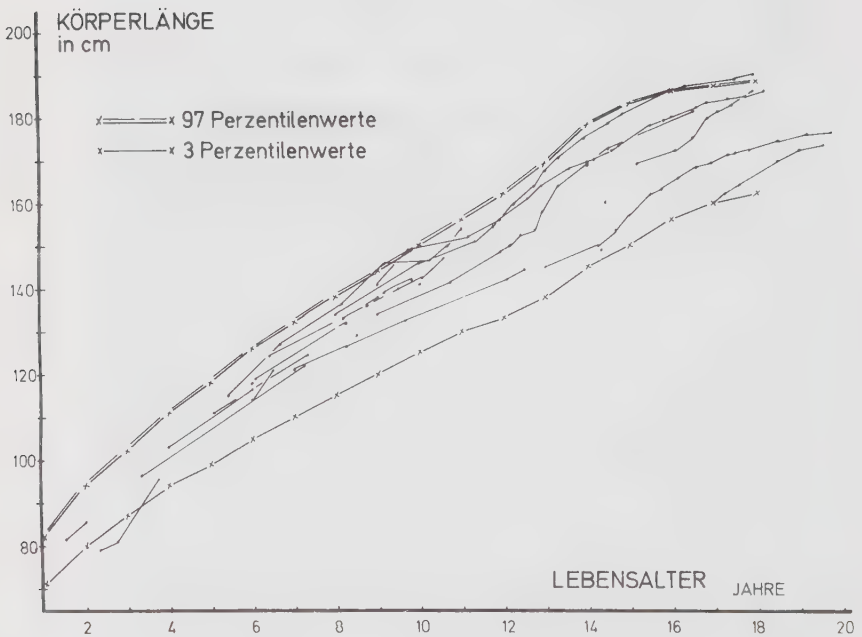
Kohabitationsfähigkeit ist vorhanden.

Länge: 173,0 cm

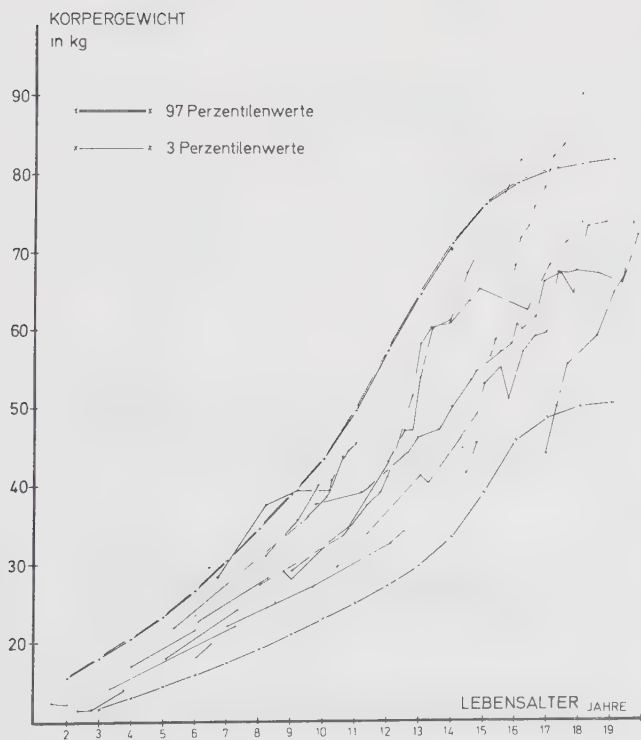
Gewicht: 73,5 kg

Die Endlänge ist im Normalbereich. Das Gewicht ist in Relation zur Größe zu hoch, doch liegt auch dieses noch innerhalb der Doppelten Abweichung.

Längenentwicklung der Anorchiepatienten:



Gewichtsentwicklung der Anorchiepatienten:



Für diese Arbeit standen die Krankengeschichten folgender Anorchiepatienten zur Verfügung

Patient	Geb. Jahr	Diagnose gestellt mit	Diagnose OP	Diagnose bewiesen durch HCG-Test	Therapie- beginn mit
1. B.H.	1948	17;0	X		17;0
2. B.W.	1947	13;1		X	14;1
3. Bi.H.	1957	9;0	X		12;2
4. B.M.	1966	6;5		X	
5. B.K.	1967	6;4	X	X	
6. B.A.	1962	12;2		X	12;3
7. E.A.	1965	6;1	X	X	
8. H.B.	1962	6;8	X	X	10;3
9. K.B.	1969	3;7		X	
10. K.D.	1954	9;1		X	10;10
11. L.A.	1959	14;4	X	X	14;4
12. L.H.	1963	5;5		X	10;4
13. L.R.	1971	1;6		X	
14. M.M.	1960	7;0	X	X	12;1
15. M.G.	1965	8;6	X	X	9;0

Fortsetzung der Tabelle

Patient	Geb. Jahr	Diagnose gestellt mit	Diagnose OP	bewiesen durch HCG-Test	Therapie- beginn mit
16. M.H.	1966	5;1	X	X	
17. O.R.	1970	2;6		X	
18. P.F.	1964	5;6	X	X	
19. P.N.	1953	9;0	X	X	10;7
20. R.A.	1944	15;10		X	15;10
21. Re.A.	1966	6;0	X	X	
22. S.B.	1966	4;2		X	
23. S.W.	1967	Anorchie nach bilateraler Orchidektomie			
24. T.S.	1966	4;0		X	
25. W.J.	1959	14;5		X	14;5
26. Z.A.	1963	8;3		X	10;7
27. B.G.	1955	19;6		X	19;6

Von 1955 bis 1965 wurde an der Universitäts-Kinderklinik München fünfmal die Diagnose "Anorchie" gestellt. Diese Diagnosen wurden nachträglich mit endokrinologischen Methoden bestätigt.

Von 1965 bis 1973 hingegen wurde 21 mal die gleiche Diagnose gestellt (ebenfalls alle endokrinologisch nachgewiesen).

Die Diagnose "Anorchie", die früher nur chirurgisch mit erheblichen Einschränkungen gestellt werden konnte, wurde nach unseren Erfahrungen zu selten gestellt.

Prognose

Fertilität

Die Voraussetzungen für eine Fertilität sind nicht gegeben.

Kohabitation

Durch die Substitutionstherapie wird der Penis seine männliche Größe und Funktion erlangen. Die Kohabitation kann in aller Regel vollzogen werden. Prostata und Schwellkörper sind ausgebildet. Eine Ejakulation ist möglich.

Libido

Bei unseren Patienten konnte man bei ausreichender Substitution eine als normal anzusehende Libido erfragen.

Lebenserwartung

Die Lebenserwartung ist als normal anzusehen. Lediglich eine sich ausbildende Osteoporose bei Androgenunterdosierung könnte einen negativen Einfluß haben.

Auf die psychischen Besonderheiten wurde schon eingegangen.

Eine primäre psychosexuelle Abnormität, wie sie oft von den Eltern unserer Patienten befürchtet wird, ist nicht zu erwarten.

Bei unseren Patienten ist kein Fall von Homosexualität bekannt.

Zusammenfassung

Mit dem HCG-Test und durch die Möglichkeit kleinste Konzentrationen von Testosteron im Harn und Plasma radioimmunologisch zu bestimmen, ist es gelungen, wesentlich bessere differentialdiagnostische Aussagen bei Knaben mit Kryptorchismus zu machen.

Mit dem HCG-Test ist eine exakte endokrinologische Beurteilung der Gonadenfunktion gegeben.

Die bis vor wenigen Jahren übliche operative Revision, die nur rein morphologische Aussagen machen konnte ist durch den HCG-Test in den Hintergrund gedrängt worden, da man voraussagen kann, daß bei negativem HCG-Test der Chirurg keine funktionsfähigen Hoden finden wird.

Bei keinem unserer Anorchiepatienten stieg das Plasmatestosteron nach HCG-Stimulation über die normale Plasmatestosteronkonzentration reifer Frauen (40 ng/100 ml)

Schon im Kleinkindalter ist eine vollständige Diagnostik möglich, dadurch ist auch die Prognose der späteren Fertilität bei Descensusstörungen günstiger geworden.

Bei Knaben mit Retentio testis fand man einen signifikanten Anstieg der Plasmatestosteronkonzentration. (Werte von ca 150 ng/100 ml bis über 1000 ng/ 100 ml altersabhängig)

Die Substitutionstherapie hypogonadaler Patienten mit Androgenen ist schon lange bekannt. Durch den Nachweis erster erhöhter LH-Spiegel im Plasma (über 3,0 ng/ml) konnte ein eindeutig definierter Zeitpunkt des Substitutionsbeginns festgelegt werden.

Das Auftreten erhöhter LH-Werte interpretieren wir als Aktivitätsbeginn des Hypothalamus - HVL - Gonaden - - Systems, das bei gesunden Knaben die Pubertät einleitet.

Bei Anorchiepatienten ist dieser Aktivitätsbeginn vorhanden, aber durch das Fehlen der Hoden keine Pubertät zu erwarten.

Uns erscheint es deshalb sinnvoll, zu diesem Zeitpunkt mit der Substitution zu beginnen.

Trotz ungeklärter Pathogenese ist eine zufriedenstellende Therapie durch Androgensubstitution gegeben.

Bei rechtzeitigem Therapiebeginn und ausreichender Dosierung wird volle Maturität erreicht, ohne daß eunuchoiden Merkmale in Erscheinung treten.

Es bleibt zu erwähnen, daß das Krankheitsbild der Anorchie nicht mit Sicherheit von genetischen Krankheitsbildern abzugrenzen ist. Doch besteht bis heute noch keine Veranlassung, einen primär genetischen Defekt anzunehmen.

Die Hoden müssen in der Embryonalzeit funktionsfähig gewesen sein, anders ist die Ausbildung des normalen männlichen Genitale nicht zu erklären.

Literaturverzeichnis

Aakraag, A.; Strømme, S.B.: The effect of mesterolone administration to normal men on the pituitary-testicular function. Acta endocrin. 77 380-386 (1974)

Attanasio, A.; Jendrike, K.; Bierich, J.R.; Gupka, D.; Bulle, G.; Flach, A.; Reiserl, I.; Tonutti, E.: Cryptorchidism: Clinical, hormonal and histological studies. Act. endocr. Suppl. 184 51 (1974)
20. Symp. Dtsch.Ges. Endocrin.

Blunck, W.: Produktion und Stoffwechsel der übrigen Steroidhormone während der Pubertät und Präpubertät. Symp. Dtsch. Ges. Endocrin. 16 166-174 (1970) aus Endokrinologie der Entwicklung und Reifung, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

Breckwolddt; Czygan; Lehmann; Bettendorf: Synthetic LH-RH as a therapeutic agent. Act. endocrin. 75 617-624 (1974)

Doerr, P.; Pirke, K.M.: Regulation of plasma oestrogens in normal adult males
I.) Response of oestradiol, oestrone and testosterone to HCG and fluoxymesterone administration. Act. endocr. 75 617-624 (1974)

Espinger, E.A.; Donald, R.A.: Pituitary and gonadal function in hypogonadotropic hypogonadism. Act. endocrin. 73 209-222 (1973)

Ferramosca; Abate: La positione nosografica e nosogenetica dell' anorchidismo congenito nell' ambito delle disgenesiegonadiche. Endocr. Sci. Cost. 30 79-118 (1968)

Galloway, D.B.; Cotta, Y.; Pelletier, S.; Tergui, M.: Circulating luteinizing hormone and testosterone response in rams after luteinizing hormone releasing hormone treatment. Act. endocrin. 7 77(1) 1-9 (1974)

Gardner, L.I.: Endocrine and genetic diseases of childhood: Disorders of sexual development. W.B. Saunders Company, Philadelphia and London (1969)

Haug, E.; Torjesen, P.: Effect of synthetic LH/FSH-RH of serum levels of LH, FSH, TSH and HGH in normal male subjects. Act. endocr. 73 465-474 (1973)

Hecker, W.Ch.: Neue Gesichtspunkte zum Kryptorchismusproblem. Med. Welt 23/ Heft 42 1476 (1972)

Jeffcoate, L.; Fraser, H.M.; Holland, D.T.; Gunn, A.: Radioimmunoassay of LH-RH in serum from man, sheep and rat. Act. endocrin. 75 625-635 (1974)

Karl, H.J.: Die Androgensubstitution der inkretorischen Hodeninsuffizienz. Internist 13 Jg., Heft 7. (1972)

Keep; Bierich; Knorr; Bay; Hecker; Tonutti: Behandlung des Hodenhochstandes. Mschr. Kinderheilkunde 122, 366-367 (1974)

Kirschner; Jacobs; Fraley: Bilateral Anorchia with persistent testosterone production. New engl. Journal of med. 240-244 (1970)

Kjessler, B.; Wide, L.: FSH and ICSH in relation to gametic output in 643 males. Act. endocrin. 72 243-256 (1973)

Knorr; Bidlingmaier; Butenandt; Fendel; Ehrt-Wehle: Plasma testosterone in male puberty I. Physiology of plasma testosterone. Act. endocrin. 75 181-194 (1974)

Knorr, D.: Keimdrüsenerkrankungen. Mschr. Kinderheilkunde 121, 631-633 (1973)

Knorr, D.: Testosteron und Pubertät bei Knaben. Symp. Dtsch. Ges. Endocrin. 16, 151-165 aus Endokrinologie der Entwicklung und Reifung. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. (1970)

Knorr; Swoboda; Maier; Bay; Eisenhut: Diagnostik und Therapie der Descensusstörungen des Hodens. Päd. Prax. 2 209-223 /T (1970)

Knorr, D.: Über die Ausscheidung von freiem und glucuronsäuregebundenem Testosteron im Kindes- und Reifungsalter. Act. endocr. 54, 215-226 (1967)

Knorr, D.: Testosterone excretion in boys treatment with HCG for cryptorchidism. Proceedings of the Workshop Conference (1967)

Knorr, D.: Normal values for urinary testosterone in boys and adolescents. Proceedings of the Workshop Conference (1967)

Knorr, D.: Untersuchungen der Hodenfunktion. Handbuch der Kinderheilkunde Bd. II, Teil 1 (1966)

Kley, H.K.; Wiegelmann, W.; Nilschlag, E.; Solbach, H.G. Zimmermann, H.; Krüskemper, H.L.: LH, FSH and testosterone in plasma following LH-RH infusion: A combined test for pituitary and Leydig cell function Act. endocr. 75, 417-427 (1974)

Knorr, D.: Die Bestimmung von Testosterone im Harn und im Plasma durch Gaschromatographie (GLC) mit Elektroneneinfang-Detektor (ECD). Arbeitsvorlage unveröffentlicht.

Frisch, H.: Zur Therapie des pathologischen Hoden-hochstandes. Pädiatrie u. Pädologie 8, 98-99 (1973)

Maurer; Volkwein; Tamm: The effect of intravenously administered HCG on Plasma levels of testosterone and 5- α -dihydrotestosterone in normal male subjects. Act. endocr. 72, 615-624 (1973)

Neumann, F.; Steinbeck, H.; Elger, W.: Sexualdifferenzierung (Morphology of development and maturation of endocrine organs). Symp. Dtsch.Ges.Endokrinologie 16, 58-82 aus Endokrinologie der Entwicklung und Reifung. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Rimoin; Schimke: Genetic disorders of the endocrine glands 9. the gonads. The C.V. Mosby Company St. Louis (1971)

Romani; Robyn; Petrusz; Diczfalusy: Bioassay of antigonadotropic sera 5. Further studies on the reliability of the bioassay method for the estimation of HCG neutralizing potency. Act. endocr. 776 (4) 629-644 (1974)

Sandoini, Neto R.; Rivarola, M.A.; Coco, R. Bergada, C.: The testis in patients with abnormalities of sex differentiation histology and endocrine function. Act. endocrin. 73, 179-188 (1973)

Schmitt.: Testosteronausscheidung bei männlichen Personen unter normalen und pathologischen Bedingungen. Act. endocrin. Suppl. 128 (1968)

Steinberger, E.; Chowdhury, M.: Control of pituitary FSH in male rats. Act. endocrin. 76, 235-251 (1974)

Swerdloff, R.S.; Walsh, P.C.: Testosterone and oestradiol suppression of LH and FSH in adult male rats: Duration of castration, duration of treatment and combines treatment. Act. endocrin. 73, 11-21 (1973)

Tanner: Growth and Development at Adolescence Symp. Dtsch. Ges. Endocrin. 16, 117-130 (1970), aus Endocrinologie der Entwicklung und Reifung. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

Urry; Frehn; Ellis: Control of rat testicular mono-amineoxidase (MAO) activitys hypophysectomie, adrenalectomie, FSH, LH, prolactin, HCG and testosterone Act. endocr. 76, 392-402 (1974)

Winter; Faimann: Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. Pediatr. Res. 6, 126-135 (1972)

Vivanco, F.; Gonzalez-Cencedo, P.; Ramos, F.: A simple clinical test for measuring the serum testosterone reponse to intravenous infusion of HCG. Act. endocr. 73, 790-793 (1973)

Zachmann, M.: The evaluation of testicular endocrine function before and in Puberty. Act. endocr. Suppl. 164 (1972)

Herrn Prof. D. Knorr sei für die Über-
lassung des Themas und die
stetige Beratung recht herzlich

gedankt

Lebenslauf

Am 15. Oktober 1947 wurde ich als Sohn des
Bezirksschornsteinfegermeisters Wilhelm Kohlbacher
in Hering im Odenwald geboren.

Nach 4 Jahren Grundschule und 9 Jahren Gymnasium
legte ich 1966 mein Abitur am Max - Planck -
- Gymnasium zu Groß - Umstadt ab.

18 Monate Grundwehrdienst schlossen sich an.

1968 begann ich an der Philipps Universität Marburg
mit dem Studium in den Fächern Biologie, Chemie
und Physik.

Im WS 1969/70 immatrikulierte ich an der Universität
München im Fach Medizin.

1972 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab.

Im gleichen Jahr heiratete ich meine Frau Karin.

Im Mai 1973 wurde unser Sohn Kai geboren.

1974 im November kam unser Sohn Florian zur Welt.

Am 16.6.1975 bestand ich die ärztliche Prüfung
mit der Note " sehr gut ".

Seit Januar 1973 bin ich als Doktorand an der
Universitätskinderklinik beschäftigt.

Ab 15. Juli 75 werde ich als Medizinalassistent
am Städt. Krankenhaus Schwabmünchen beschäftigt
sein.

